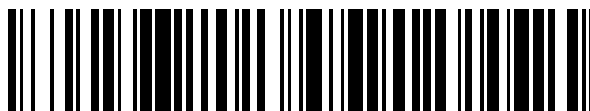


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 578 831**

51 Int. Cl.:

A61K 47/48

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.01.2015** **E 15700211 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016** **EP 2948183**

54 Título: **ADC de duocarmicina para su uso en el tratamiento de cáncer de endometrio**

30 Prioridad:

10.01.2014 EP 14150791

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

01.08.2016

73 Titular/es:

SYNTHON BIOPHARMACEUTICALS B.V. (50.0%)

Microweg 22

6545 CM Nijmegen, NL y

YALE UNIVERSITY (50.0%)

72 Inventor/es:

SANTIN, ALESSANDRO DAVIDE y

GOEDINGS, PETER JOHANNES

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 578 831 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

ADC de duocarmicina para su uso en el tratamiento de cáncer de endometrio

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a conjugados de anticuerpo-fármaco (ADC, del inglés *antibody-drug conjugates*) de duocarmicina que muestran actividad antitumoral mejorada *in vivo*, en particular ADC de duocarmicina para su uso en el tratamiento de cáncer de endometrio. Más en particular, la presente invención se refiere a ADC que contienen duocarmicina para su uso en el tratamiento de tumores sólidos humanos que expresan el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), en el que el tumor sólido humano que expresa HER2 es cáncer de endometrio, particularmente en el que el tumor sólido humano que expresa HER2 es carcinoma seroso uterino (CSU).

15 Antecedentes de la presente invención

El cáncer de endometrio (uterino) es la neoplasia ginecológica más común en Europa y Norteamérica. Es la séptima causa más común de muerte por cáncer en mujeres en Europa Occidental, representando el 1 % - 2 % de todas las muertes por cáncer. De acuerdo con las directrices NCCN más recientes, la revisión de los patólogos diferencia cáncer uterino entre tres distintos tipos: i) carcinoma endometriode puro, ii) adenocarcinoma de células serosas o claras, y iii) carcinosarcoma, es decir, un tipo mixto de carcinoma y sarcoma (NCCN Guidelines®, Versión 2.2015). La distinción entre carcinomas endometrioides y serosos del endometrio es importante para fines pronósticos y terapéuticos. Los carcinomas endometrioides normalmente están confinados al útero y tienen mejor pronóstico que los carcinomas serosos de endometrio que tienen frecuente diseminación peritoneal y un peor pronóstico (K. Garg y R.A. Soslow en Arch. Pathol. Lab. Med., Vol. 138, marzo de 2014, 335-342).

El carcinoma seroso uterino (CSU), o carcinoma seroso papilar uterino, representa aproximadamente el 10 % de los cánceres de endometrio. Este subtipo de cáncer de endometrio es biológicamente muy agresivo y causa la mayoría de las muertes por cáncer de endometrio. Estudios de perfilado molecular han demostrado que HER2 es uno de los genes más sobreexpresados en CSU. HER2 es un miembro de la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) de receptores tirosina quinasa. Se ha informado de que la sobreexpresión de HER2 varía del 18 % al 80 % en CSU debido a varios factores como el tipo y fase del tumor de la muestra tisular así como la técnica inmunohistoquímica (IHC) usada (A.D. Santin et al. en Clin. Cancer Res., 8, 2002, 1271-1279; B.M. Slomovitz et al. en J. Clin. Oncol. 22, 2004, 3126-3132). Hasta el 35 % de los CSU pueden sobreexpresar el oncogén HER2 a alto nivel por inmunohistoquímica (es decir, HER2 IHC 3+) o albergar amplificación del gen HER2 por hibridación *in situ* de fluorescencia (es decir, FISH positivo). Un 45 % adicional de los CSU expresan HER2 a niveles moderados (es decir HER2 IHC 2+) o bajos (es decir, HER2 IHC 1+).

Trastuzumab (Herceptin™, Genentech/Roche) es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante contra el dominio extracelular de HER2 y está actualmente aprobado para el tratamiento de cáncer de mama tanto metastásico como en fase prematura así como cáncer gástrico localmente avanzado o metastásico que sobreexpresa HER2. Informes de estudios de casos describen el uso de trastuzumab en cáncer de endometrio. En el Int. J. Gynecol. Cancer 16: 1370-1373, 2006, E. Jewell et al., describen un resultado positivo de la administración de trastuzumab a un paciente con cáncer de endometrio metastásico. En el Int. J. Gynecol. Obstet. 102: 128-131, 2008, A.D. Santin et al., informan de los resultados de tratamiento con trastuzumab en dos pacientes con carcinoma de endometrio avanzado o recurrente que sobreexpresa HER2. En Gynecol. Oncol. 116: 15-20, 2010, Fleming et al., informan de resultados de un ensayo en Fase II de 34 pacientes que tenían carcinoma de endometrio HER2 positivo y se trataron con trastuzumab. Trastuzumab no se ha aprobado actualmente para el tratamiento de ningún cáncer de endometrio.

D.P. English et al. informan en Cancer Medicine publicado por John Wiley & Sons Ltd., pág. 1-10, 2014, que T-DM1 es muy eficaz contra carcinoma seroso uterino (CSU) que sobreexpresa HER2 primario *in vitro* e *in vivo*. T-DM1 (Kadcyla™, ado-trastuzumab emtansina, Genentech/Roche) es un conjugado de anticuerpo-fármaco que comprende trastuzumab unido covalentemente al agente antimicrotúbulos DM1. DM1 pertenece a la clase de maitansina de agentes quimioterapéuticos. De promedio, se conjugan 3-4 moléculas de DM1 a cada molécula de trastuzumab. T-DM1 es un agente dirigido a suministrar el DM1 altamente potente en células que sobreexpresan HER2 mediante endocitosis mediada por receptor. T-DM1 se ha aprobado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo que recibieron tratamiento previo con trastuzumab y un taxano. Los autores concluyen que T-DM1 muestra efecto antitumoral prometedor en líneas celulares de CSU HER2 positivo y xenoinjertos de CSU (es decir, HER2 IHC 3+) en ratones SCID (15 mg/k, inyecciones i.p. una vez por semana) y su actividad es significativamente mayor en comparación con trastuzumab, y que T-DM1 puede representar una novedosa opción de tratamiento para pacientes con CSU HER2 positivo con enfermedad refractaria a quimioterapia convencional. Actualmente no hay investigaciones clínicas en curso con T-DM1 para el tratamiento de cáncer de endometrio.

Breve descripción de la presente invención

La presente invención se refiere a ADC que contienen duocarmicina para su uso en el tratamiento de tumores sólidos humanos que expresan HER2 en el que el tumor sólido humano que expresa HER2 es cáncer de endometrio, particularmente en el que el tumor sólido humano que expresa HER2 es CSU.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1. Citotoxicidad de la línea celular de CSU *in vitro*: SYD985 frente a T-DM1.

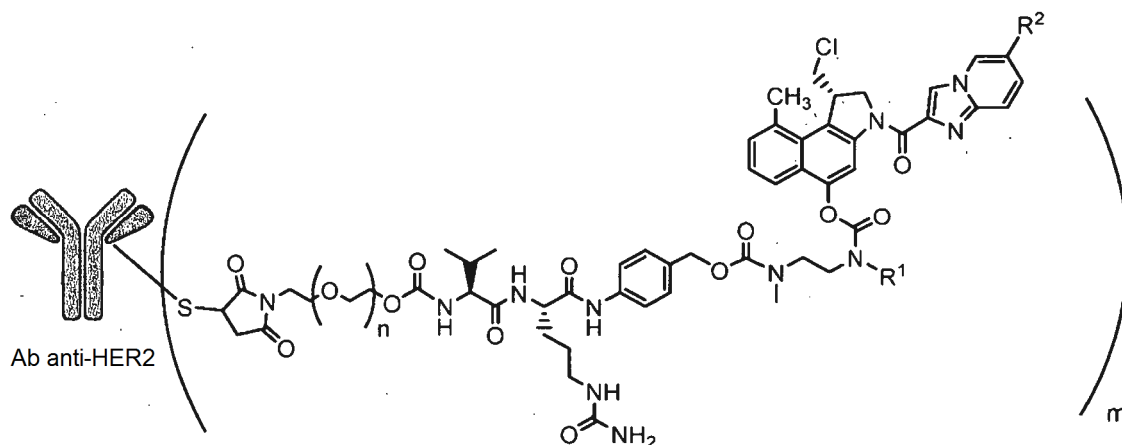
Figura 2. Eficacia de xenoinjerto de la línea celular de CSU *in vivo* en ratones: SYD985 frente a T-DM1 después de inyecciones múltiples.

Figura 3. Eficacia de xenoinjerto de la línea celular de CSU *in vivo* en ratones: SYD985 frente a T-DM1 después de una sola inyección el día 0.

Descripción detallada de la presente invención

La presente invención se refiere a ADC que contienen duocarmicina para su uso en el tratamiento de tumores sólidos humanos que expresan HER2 (es decir, HER2 IHC 3+, 2+ o 1+), en el que el tumor sólido humano que expresa HER2 es cáncer de endometrio, particularmente en el que el tumor sólido humano que expresa HER2 es CSU.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



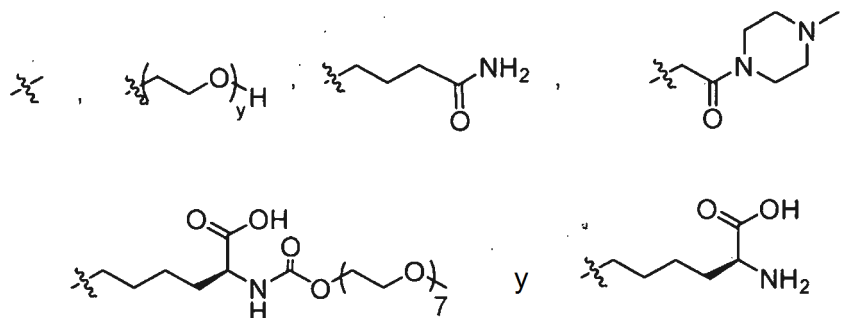
en la que

Ab anti-HER2 es un anticuerpo o fragmento de anticuerpo anti-HER2,

n es 0-3 preferiblemente 0-1,

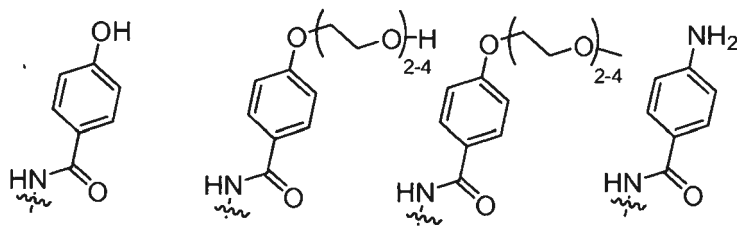
m representa una DAR promedio de 1 a 4,

R¹ se selecciona de



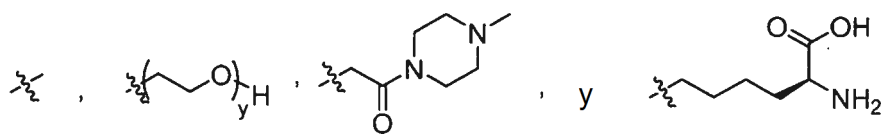
y es 1-16, y

R² se selecciona de

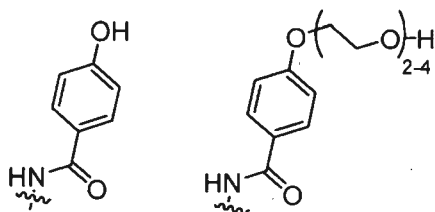


para su uso en el tratamiento de tumores sólidos humanos que expresan HER2, en el que el tumor sólido humano que expresa HER2 es cáncer de endometrio, particularmente en el que el tumor sólido humano que expresa HER2 es CSU.

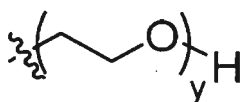
5 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en la que Ab anti-HER2 es un anticuerpo o fragmento de anticuerpo anti-HER2, n es 0-1, m representa una DAR promedio de 1 a 4, preferiblemente de 2 a 3, R¹ se selecciona de



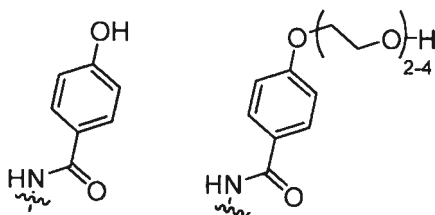
10 y es 1-16, preferiblemente 1-4, y R² se selecciona de



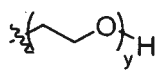
15 En una realización adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en la que el Ab anti-HER2 es un anticuerpo monoclonal anti-HER2, n es 0-1, m representa una DAR promedio de 2 a 3, preferiblemente de 2,5 a 2,9, R¹ se selecciona de



y es 1-4, y R² se selecciona de



20 En otra realización más, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en la que el Ab anti-HER2 es trastuzumab o un medicamento biosimilar del mismo, n es 0-1, m representa una DAR promedio de 2 a 3, preferiblemente de 2,5 a 2,9, R¹ se selecciona de



25 y es 1-4, y R² se selecciona de

10 En las fórmulas estructurales mostradas en la presente memoria descriptiva, n representa un entero de 0 a 3, mientras que m representa una relación de fármaco con respecto a anticuerpo (DAR, del inglés *drug-to-antibody ratio*) promedio de 1 a 4. Como se sabe bien en la técnica, la DAR y la distribución de carga de fármaco pueden determinarse, por ejemplo, usando cromatografía de interacción hidrófoba (HIC) o cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa (RP-HPLC). HIC es particularmente adecuada para determinar la DAR promedio.

El documento WO2011/133039A describe una serie de análogos del agente alquilante de ADN CC-1065 y conjugados de anticuerpo-fármaco (ADC) dirigidos a HER2 del mismo. En el Ejemplo 15, se ensayaron varios conjugados de trastuzumab-duocarmicina contra xenoinjertos N87 (es decir, tumor gástrico HER2 IHC 3+) en ratones desnudos.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o (II) para su uso en el tratamiento de cáncer de endometrio que muestra expresión moderada o baja de HER2 (es decir, HER2 IHC 2+ o 1+), en particular CSU.

40 Inesperadamente, los presentes inventores han descubierto que los compuestos de la presente invención pueden usarse particularmente para el tratamiento de cáncer de endometrio, especialmente CSU, con una expresión moderada o baja de HER2 (es decir, HER2 IHC 2+ o 1+) y/o sin amplificación del gen HER2 (es decir, HER2 FISH negativo). Ni trastuzumab ni T-DM1 mostraron eficacia contra dichos tumores. El documento WO2011/133039A no

enseña ni sugiere el uso de ADC que contienen duocarmicina, para su uso en el tratamiento de cáncer de endometrio.

En una realización ventajosa de la presente invención, el cáncer de endometrio es CSU que muestra expresión moderada o baja de HER2 (es decir, HER2 IHC 2+ o 1+) sin amplificación del gen HER2 (es decir, HER2 FISH negativo).

Normalmente, la actividad antitumoral se evalúa primero en líneas celulares tumorales (humanas) *in vitro* seguido por evaluación *in vivo*. La actividad antitumoral de los ADC que caen dentro del alcance de la presente invención se evalúa ventajosamente en modelos animales, normalmente ratones desnudos que albergan un xenoinjerto subcutáneo. El xenoinjerto puede ser de una línea celular tumoral (humana) o un tumor (primario) obtenido de un paciente.

De acuerdo con la presente invención, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo anti-HER2 puede ser cualquier anticuerpo o fragmento de anticuerpo capaz de unirse a HER2, por ejemplo, un anticuerpo IgG1 que tiene las regiones determinantes de complementariedad (CDR) de trastuzumab o un anticuerpo que muestra unión competitiva con trastuzumab. Un anticuerpo preferido es un anticuerpo monoclonal anti-HER2. Un anticuerpo monoclonal particularmente preferido es trastuzumab o un medicamento biosimilar del mismo.

Los compuestos de conjugado de anticuerpo-fármaco (ADC) de fórmula (I) y (II) de acuerdo con la presente invención tienen el enlazador-fármaco conjugado al anticuerpo a través del átomo S de un resto de cisteína, es decir, son conjugados de anticuerpo-fármaco unidos a cisteína. El resto de cisteína puede ser un resto natural de cisteína que está presente en la cadena pesada y/o ligera del anticuerpo (Ab) y forma enlaces disulfuro intercatenarios, o un resto de cisteína modificado por ingeniería que se introduce en el Ab en una o más posiciones adecuadas en la cadena pesada y/o ligera. La presente invención está particularmente enfocada a compuestos ADC en los que el enlazador-fármaco está conjugado a través de enlaces disulfuro intercatenarios de Ab, más particularmente, Ab (anticuerpos) monoclonales (mAb). Anticuerpos de diferentes clases de anticuerpo contienen diferentes cantidades de enlaces disulfuro intercatenarios. Por ejemplo, los anticuerpos IgG1 normalmente tienen cuatro enlaces disulfuro intercatenarios, los cuatro localizados en la región bisagra, y después de la reducción (parcial) de los enlaces disulfuro, el enlazador-fármaco se une aleatoriamente a grupos tiol libres.

Los compuestos de fórmula (I) y (II) para su uso de acuerdo con la presente invención pueden obtenerse de acuerdo con los métodos y procedimientos que conocen bien los expertos en la materia. La conjugación a través de enlaces disulfuro intercatenarios puede suceder después de la reducción completa o parcial de dichos enlaces disulfuro. Pueden encontrarse métodos adecuados para preparar dichos compuestos en la descripción y ejemplos del documento WO2011/133039A del solicitante. En particular, el Ejemplo 15 del documento WO2011/133039A describe la reducción parcial de trastuzumab para generar 2 grupos tiol libres por mAb y la conjugación con varios enlazador-fármacos a ADC que tienen una DAR promedio de aproximadamente 2. Los expertos en la materia conocen bien cómo obtener ADC que tengan una DAR promedio de 1 a 4. Los Ejemplos 7 y 8 del documento WO2005/084390A describen estrategias de reducción parcial, reducción parcial/reoxidación parcial y reducción completa para la carga (parcial) de anticuerpos (con el enlazador-fármaco vcMMAE).

El estado IHC y FISH del tejido tumoral se determina usando ensayos, procedimientos y equipos conocidos. De acuerdo con la presente invención, la amplificación del gen HER2 puede medirse usando ensayos de fluorescencia (FISH), cromogénicos (CISH) o cualquier otro ensayo de hibridación *in situ*. Los ensayos adecuados para la determinación del estado de expresión en membrana de HER2 del tejido tumoral como HercepTest™ (Dako Denmark) están disponibles en el comercio. Otros ensayos IHC de HER2 están comercializados por Ventana Medical Systems (PATHWAY anti-HER2/neu), Biogenex Laboratories (InSite™ HER2/neu), y Leica Biosystems (Bond Oracle™ HER2 IHC). Los ensayos FISH/CISH de HER2 pueden obtenerse en Abbott Molecular (PathVysion HER2 DNA Probe Kit), Life Technologies (SPOT-Light® HER2 CISH Kit), Dako Denmark (HER2 CISH PharmDx™ Kit), Dako Denmark (HER2 FISH PharmDx™ Kit), y en Ventana Medical Systems (INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail).

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o (II) para el tratamiento de pacientes (es decir, mujeres) que tienen cáncer de endometrio, en particular CSU, que es HER2 IHC 2+ o 1+ y/o HER2 FISH negativo como se ha descrito anteriormente en este documento.

La presente invención se refiere adicionalmente al uso de una combinación de un compuesto de fórmula (I) o (II) con un anticuerpo terapéutico y/o agente quimioterapéutico, para el tratamiento de cáncer de endometrio, en particular para el tratamiento de CSU.

En una realización de la presente invención, el anticuerpo terapéutico para su uso en combinación con un compuesto de fórmula (I) o (II) de acuerdo con la presente invención es pertuzumab, bevacizumab o trastuzumab, y el agente quimioterapéutico es i) un taxano, particularmente docetaxel o paclitaxel, ii) un agente que daña el ADN, particularmente cisplatino, carboplatino u oxaliplatino, iii) un inhibidor de topoisomerasa, particularmente topotecán o irinotecan, iv) una antraciclina, particularmente doxorrubicina, doxorrubicina liposómica, epirubicina, daunorrubicina

o valrubicina, más particularmente doxorubicina, v) un inhibidor de mTOR, particularmente temsirolimus, o vi) un inhibidor de tirosina quinasa, particularmente lapatinib o afatinib.

En otra realización de la presente invención, el anticuerpo terapéutico para su uso en combinación con un compuesto de fórmula (I) o (II) de acuerdo con la presente invención es pertuzumab y el agente quimioterapéutico es un taxano, particularmente docetaxel o paclitaxel, una antraciclina, particularmente, doxorubicina, epirubicina, daunorrubicina o valrubicina, más particularmente doxorubicina, o un inhibidor de tirosina quinasa, particularmente afatinib.

La presente invención se refiere adicionalmente al uso de una combinación de un compuesto de fórmula (I) o (II) con otro ADC, tal como, por ejemplo, T-DM1, para el tratamiento de tumores sólidos humanos y neoplasias hemáticas que expresan HER2, en particular tumores sólidos humanos que expresan HER2.

La presente invención se refiere adicionalmente a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o (II) o una combinación con un anticuerpo terapéutico y un agente quimioterapéutico del mismo como se ha descrito anteriormente en este documento, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las formulaciones farmacéuticas típicas de proteínas terapéuticas tales como anticuerpos monoclonales y conjugados de anticuerpo (monoclonal) - fármaco adoptan la forma de polvos liofilizados o tortas, que requieren disolución (acuosa) (es decir, reconstitución) antes de infusión intravenosa, o soluciones (acuosas) congeladas, que requieren descongelación antes de su uso. Particularmente, de acuerdo con la presente invención, la composición farmacéutica se proporciona en forma de una torta liofilizada.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para su inclusión en la composición farmacéutica (antes del secado por congelación) de acuerdo con la presente invención incluyen soluciones de tampón (por ejemplo, sales que contienen citrato, histidina o succinato en agua), lioprotectores (por ejemplo, sacarosa, trehalosa), modificadores de tonicidad (por ejemplo, cloruro sódico), tensioactivos (por ejemplo, polisorbato), y agentes de volumen (por ejemplo, manitol, glicina). Los excipientes usados para formulaciones de proteína secada por congelación se seleccionan por su capacidad de evitar la desnaturalización proteica durante el proceso de secado por congelación, así como durante el almacenamiento.

La formulación de múltiples dosis, en polvo liofilizado estéril de Herceptin™ contiene 440 mg de trastuzumab, 400 mg de α,α -trehalosa dihidrato, 9,9 mg de L-histidina. HCl, 6,4 mg de L-histidina, y 1,8 mg polisorbato 20, USP. La reconstitución con 20 ml de agua para inyección bacteriostática o estéril (BWFI o SWFI) produce una solución de múltiples dosis que contiene 21 mg/ml de trastuzumab a un pH de aproximadamente 6. La formulación de un único uso, en polvo liofilizado, estéril de Kadcyla™ contiene tras la reconstitución 20 mg/ml de ado-trastuzumab emtansina, polisorbato 20 al 0,02 % p/v, succinato sódico 10 mM, y sacarosa al 6 % p/v con un pH de 5,0.

Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o (II) para su uso de acuerdo con la presente invención recae en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 15 mg/k de peso corporal, particularmente en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/k, más particularmente en el intervalo de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 10 mg/k de peso corporal. Este último intervalo corresponde casi a una dosis plana en el intervalo de 20 a 800 mg del compuesto ADC. El compuesto para su uso de acuerdo con la presente invención se administra semanalmente, bisemanalmente, trisemanalmente o mensualmente, por ejemplo, semanalmente durante las primeras 12 semanas y después cada tres semanas hasta la progresión de la enfermedad. Pueden usarse regímenes alternativos de tratamiento dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad del paciente, el compuesto que se está administrando, y otros factores que tendrían que considerar los médicos que están tratando.

Ejemplos

Citotoxicidad de la línea celular de CSU *in vitro*

Se evaluaron nueve líneas celulares de CSU primarias para la expresión en superficie de HER2 por IHC y citometría de flujo (FACS) y para la amplificación del gen HER2 por FISH como describen D.P. English et al. en Cancer Medicine publicado por John Wiley & Sons Ltd., pág. 1-10, 2014.

SYD985 era de 50 a 160 veces más potente en comparación con T-DM1 en líneas celulares de CSU primarias con expresión HER2 IHC 1+ e IHC 2+. En un conjunto de tres líneas celulares CSU HER2 IHC 1+ las CI_{50} promedio para SYD985 y T-DM1 eran de 0,07 μ g/ml y 3,58 μ g /ml, respectivamente ($p=0,004$); en un conjunto de tres líneas celulares CSU HER2 IHC 2+ las CI_{50} promedio eran de 0,02 μ g /ml y 1,82 μ g /ml, respectivamente ($p=0,005$); y en un conjunto de tres líneas celulares CSU HER2 IHC 3+ las CI_{50} promedio eran de 0,01 μ g/ml y 0,04 μ g/ml, respectivamente ($p=0,06$).

La Figura 1 muestra curvas representativas de respuesta a dosis *in vitro* de SYD985 frente a T-DM1 para las líneas celulares de CSU HER2 IHC 3+, 2+, y 1+.

Eficacia de xenoinjerto de la línea celular de CSU *in vivo* en ratones

A ratones SCID hembra de 5 a 8 semanas de edad (Harlan, Países Bajos) se les proporcionó una sola inyección intraperitoneal (i.p.) de $7,5 \times 10^6$ células ARK-2 de CSU (es decir, HER2 IHC 3+, FISH positivas) en aproximadamente 400 μ l de solución salina tamponada con fosfato. Después de un período de 7 días para permitir que se estableciera el tumor, se trataron dos grupos de 5 ratones con SYD985 (5 mg/k/semana i.v.) o T-DM1 (5 mg/k/semana i.v.). No se observaron signos de toxicidad general en ninguno de los grupos de tratamiento. A los ratones en todos los grupos de tratamiento se proporcionó una serie de cinco inyecciones después de las cuales se colocaron en seguimiento y se observaron con respecto a la supervivencia global como resultado principal.

La Figura 2 muestra la eficacia del xenoinjerto de línea celular de CSU *in vivo* en ratones de SYD985 frente a T-DM1 después de múltiples inyecciones.

Estudio de la eficacia del xenoinjerto de la línea celular de CSU *in vivo* en ratones

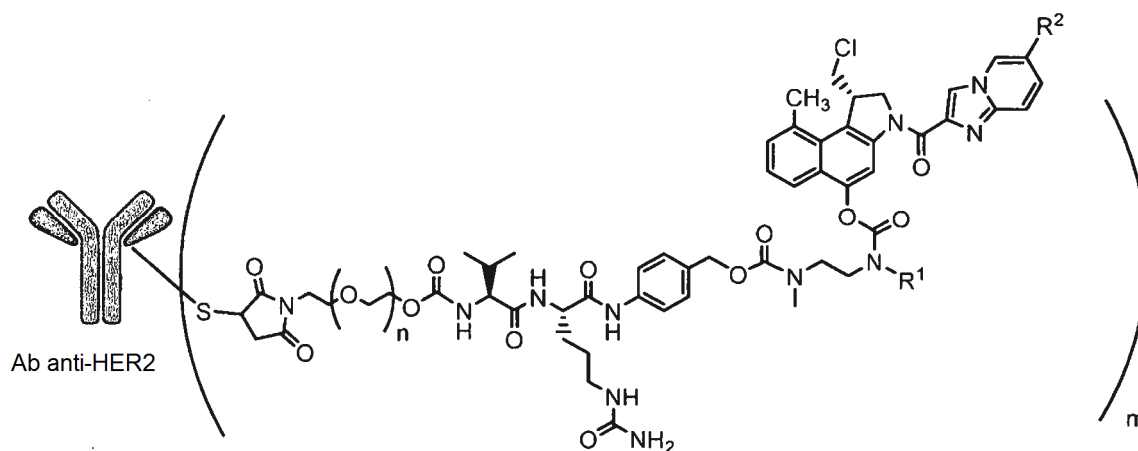
Se expandieron células ARK-2 de CSU (es decir, HER2 IHC 3+, FISH positivas) en cultivo, se lavaron y se inyectaron (con Matrigel™) a una concentración de 7 millones de células por vía subcutánea en ratones SCID de 5-8 semanas de edad. Una vez que los tumores alcanzaron un volumen de aprox. 200 mm³, se dividieron aleatoriamente en 5 grupos manteniendo un volumen promedio del tumor similar entre los grupos. Había un total de 8-10 animales en cada grupo.

Los animales se trataron con una sola inyección intravenosa de vehículo, T-DM1 a 10 mg/k o SYD985 a 10 mg/k. Durante 21 días se registró el tamaño del tumor y el peso de los animales. Durante 30 días se registraron los datos de supervivencia.

La Figura 3 muestra la eficacia del xenoinjerto de la línea celular de CSU *in vivo* en ratones de SYD985 frente a T-DM1 después de una sola inyección el día 0.

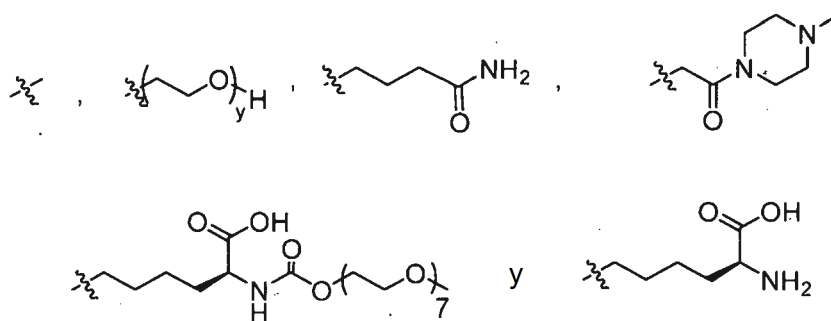
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

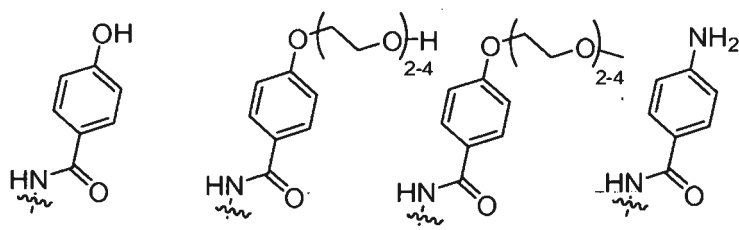


en la que

Ab anti-HER2 es un anticuerpo, o fragmento de anticuerpo, anti-HER2,
 n es 0-3,
 m representa una DAR promedio de 1 a 4,
 R¹ se selecciona de

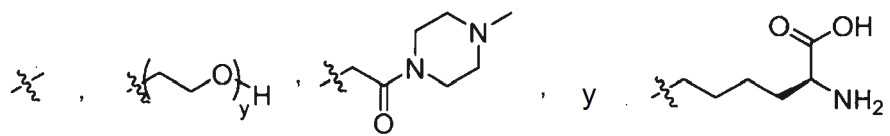


y es 1-16, y
 R² se selecciona de

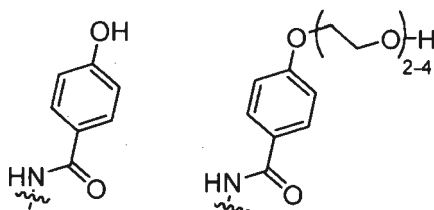


para su uso en el tratamiento de tumores sólidos humanos que expresan HER2, en donde el tumor sólido humano que expresa HER2 es un cáncer de endometrio.

2. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que
 Ab anti-HER2 es un anticuerpo, o fragmento de anticuerpo, anti-HER2, n es 0-1,
 m representa una DAR promedio de 1 a 4,
 R¹ se selecciona de

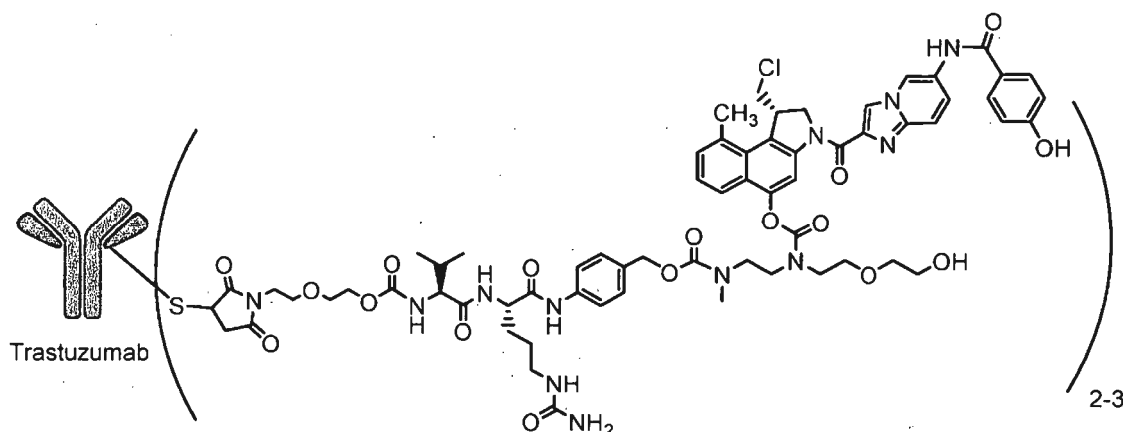


y es 1-16, y
R² se selecciona de



5

3. Un compuesto para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 de fórmula (II)



10

4. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 3 de fórmula (II), que tiene una DAR promedio de 2,6 a 2,9.

15

5. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en el tratamiento de carcinoma seroso uterino.

6. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el cáncer de endometrio es HER2 IHC 2+ o 1+.

20

7. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el cáncer de endometrio es HER2 FISH negativo.

8. Una combinación de un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 con un anticuerpo terapéutico y/o un agente quimioterapéutico, para su uso en el tratamiento de cáncer de endometrio.

25

9. Una combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, para su uso en el tratamiento de carcinoma seroso uterino.

10. Una combinación para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 8 o 9, en la que el anticuerpo terapéutico es pertuzumab y el agente quimioterapéutico es un taxano, una antraciclina o un inhibidor de tirosina quinasa.

30

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una combinación para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

35

12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 en forma de un polvo liofilizado o una solución congelada.

Figura 1.

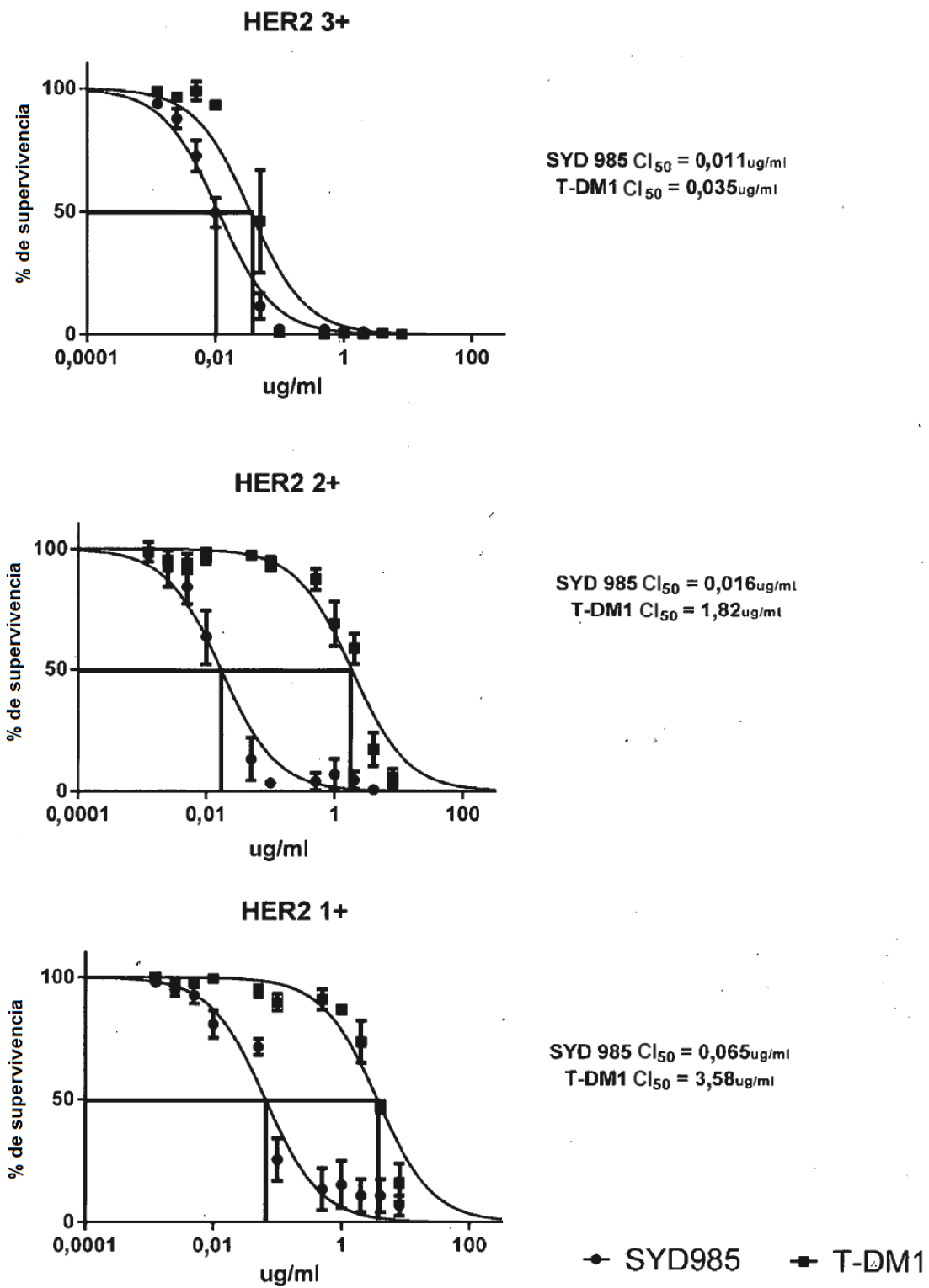


Figura 2.

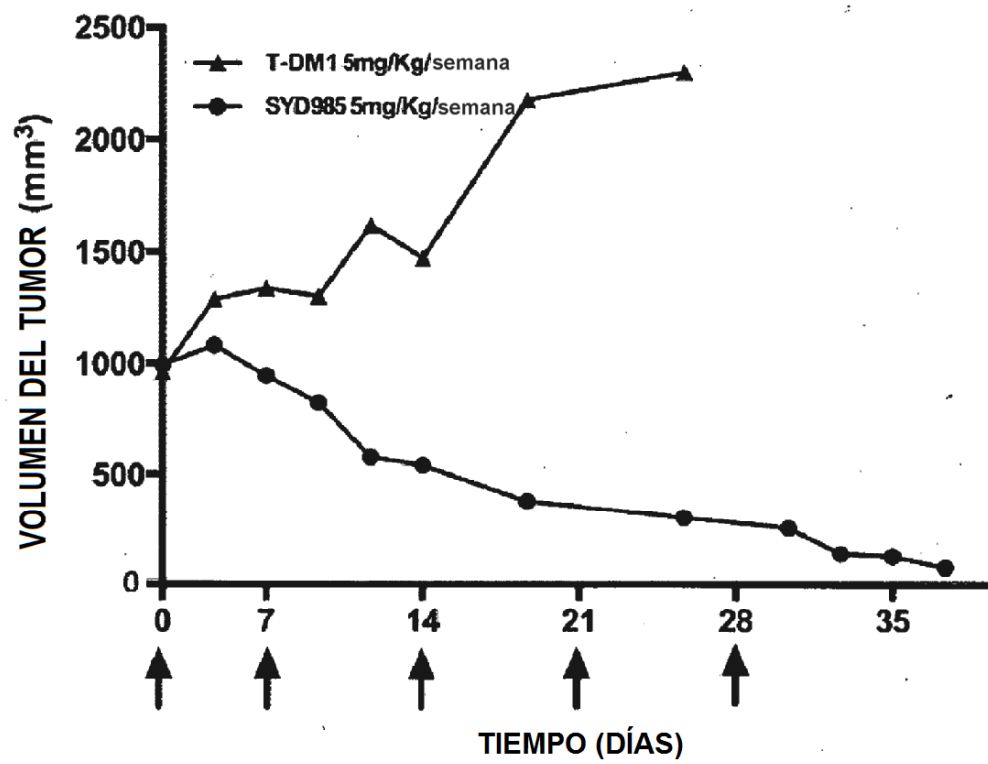


Figura 3.

